

## Formulasi Tablet Hisap Kombinasi *Curcuma xanthoriza* Roxb., *Curcuma longa* L., dan *Zingiber officinale* 'Sunti' Sebagai Sediaan Kemopreventif Kanker

### Lozenges Formulation of *Curcuma xanthoriza* Roxb., *Curcuma longa* L., and *Zingiber officinale* Combination as Cancer Chemopreventive Dosage Form

#### ABSTRAK

**Setia D. Wardhani,  
Firster Nugroho,  
Dwi Yulianto,  
Soffatul Azizah,  
Yogi Wahyono,  
Hendri Wasito**

Jurusan Farmasi, Universitas  
Jenderal Soedirman  
Purwokerto  
e-mail:  
setia.dwiwardhani@gmail.com

#### Kata kunci:

*Curcuma zanthorrhiza*  
Roxb, *Curcuma longa*  
L., *Zingiber*  
*officinale* 'Sunti', tablet  
hisap.

#### Keywords:

*Curcuma zanthorrhiza*  
Roxb, *Curcuma longa*  
L., *Zingiber*  
*officinale* 'Sunti',  
Lozenges.

Kanker adalah penyebab kematian terbesar kelima di dunia dan kasus baru muncul secara signifikan. Akhir-akhir ini, produk alami yang digunakan secara luas sebagai kemopreventive untuk kanker. Penelitian sebelumnya melaporkan *Curcuma zanthorrhiza* Roxb., *Curcuma longa* L. dan *Zingiber officinale* 'Sunti' memiliki aktivitas antikanker yang diuji secara *in vitro* dan *in vivo*. Saat ini, penggunaan *C. Zanthorrhiza* Roxb., *C. Longa* L. and *Z. Officinale* 'Sunti' masih terbatas oleh masyarakat. Sehingga dibutuhkan suatu sediaan yang lebih praktis dalam bentuk formulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mempersiapkan tablet hisap dengan variasi bahan pengikat polivinilpirolidon (PVP), sehingga dihasilkan formula yang memenuhi syarat uji fisik tablet hisap serta dapat diterima oleh masyarakat. Ekstrak campuran disiapkan secara granulasi basah, sifat fisik dari uji yang dilakukan meliputi penampilan fisik, keseragaman bobot dan ukuran, uji kekerasan, uji kerapuhan, dan waktu larut dan dievaluasi berdasarkan persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III dan edisi IV, data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji statistik ANOVA. Data responsif uji rasa hasil oleh para responden dianalisis menggunakan *Kruskal Wallis*. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa formulasi tablet hisap ekstrak dengan variasi dalam tingkat PVP 2-6% menunjukkan sifat fisik yang memenuhi syarat untuk tablet hisap.

Cancer is the world's fifth largest causing deaths and the new cases appear significantly. Recently, natural products were used widely as a chemopreventive for cancer. Previous study reported that *Curcuma zanthorrhiza* Roxb., *Curcuma longa* L. and *Zingiber officinale* 'Sunti' has *in vitro* and *in vivo* anticancer activity. Nowadays, usage of *C. zanthorrhiza* Roxb., *C. Longa* L. and *Z. Officinale* 'Sunti' is limited in public. So that required the more practical use through the formulations. This research aimed to prepare lozenges with variation of polivinilpirolidon (PVP) levels, so known formula which qualified physical test specimens of lozenges and acceptable. Extract of the mixture was wet granulation prepared, physical properties of the test being performed include physical appearance, the uniformity of weights and size, hardness test, friability test, and dissolved time test based on the requirements in the Pharmacopoeia Indonesian 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> edition, then analyzed by ANOVA statistical test. Data responsive taste test results from the volunteers were analyzed using *Kruskal Wallis* statistical analysis. The results showed that the formulations of lozenges of extract with variations in the levels of PVP 2-6% qualified physical properties test as lozenges.

#### Pendahuluan

Kanker menempati urutan lima besar di dunia sebagai penyebab kematian. Selain itu, satu penderita kanker meninggal setiap 11 menit dan muncul kasus kanker baru setiap 3 menit (Brundtland, 2003). Pengobatan kanker yang biasanya dilakukan selama ini adalah

dengan kemoterapi, pembedahan, radioterapi, dan pengobatan dengan hormon.

Permasalahan yang terjadi adalah kebanyakan agen kemoterapi memiliki selektivitas yang rendah sehingga membahayakan sel normal. Penelitian mengenai tanaman obat asli Indonesia diantaranya temulawak

(*Curcuma zanthorrhiza*), kunyit (*Curcuma Longa*) dan jahe merah (*Z. Officinale* 'Sunti') yang kemudian disingkat TKJM, terbukti secara efektif mampu melawan sel kanker (Bhagavatula *et al.*, 2009; Chintana, 2008; Mukherjee *et al.*, 2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggabungan tanaman dapat meningkatkan efektivitas karena kombinasi tersebut memiliki mekanisme yang saling mendukung dengan efek samping yang minimal (Beinfeld and Kornglod, 2005).

Kandungan kurkumin pada *C. domestica* dan *C. xanthorrhiza* sekitar 2,0-8,0% dan menunjukkan aktivitas antikanker pada dosis 7-50 µg/ml secara *in vitro*. Kandungan 6-gingerol dan 6-paradol yang terdapat pada *Z. officinale* sebesar 1,0-3,0% memiliki aktifitas sitotoksik pada sel kanker pada dosis *in vitro* sebesar 2-50 µg/ml dan 20 mg/kg BB tikus pada studi *in vivo* (Suzanna *et al.*, 2011). Uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa pemberian kurkumin tidak menimbulkan efek toksik apabila diberikan pada dosis tidak melebihi 10 g/hari (Aggarwal *et al.*, 2003). Dosis lazim ekstrak jahe merah adalah 200-250 mg/hari (NRPL, 2010). Kombinasi dari ketiga herbal tersebut bersifat sinergis dengan efek samping yang minimal (Scott *et al.*, 2009).

Saat ini pemakaian TKJM oleh masyarakat terbatas hanya dalam bentuk sediaan jamu atau herba segar yang rasanya cukup pahit sehingga perlu dilakukan modifikasi sediaan yang lebih praktis dan lebih memudahkan penggunaannya dalam mengkonsumsi. Di antara bentuk sediaan farmasi yang ada, tablet hisap merupakan salah satu pilihan bentuk formulasi yang praktis. Bentuk sediaan tablet hisap, selain bahan aktif diperlukan juga bahan tambahan. Dalam penelitian ini bahan pengikat yang digunakan adalah polivinilpirolidon (PVP).

Granul dengan polivinilpirolidon memiliki sifat alir yang baik, sudut diam minimum, menghasilkan *finest* lebih sedikit, dan daya kompaktilitasnya lebih baik (Banker dan Anderson, 1994). Konsentrasi PVP dalam sediaan tablet berkisar antara 2-8% (Rowe *et al.*, 2003). Maka dari itu, penelitian tentang formulasi tablet hisap kemoterapi kanker dari ekstrak etanolik kombinasi TKJM dengan polivinilpirolidon sebagai bahan pengikat perlu dilakukan.

## Bahan dan Metode

### Bahan

*Curcuma zanthorrhiza* Roxb., *Curcuma longa* L., *Z. officinale* 'Sunti', etanol 96%, aquades, manitol, laktosa, polivinilpirolidon (PVP), magnesium stearat, dan mint.

### Ekstraksi

Campuran simplisia TKJM kering sebanyak 1500 gram diekstraksi dengan maserasi menggunakan etanol 96% selama 3x 24 jam. Ekstrak disaring dan dievaporasi untuk menghilangkan pelarut, lalu diuapkan untuk mendapatkan 150 gram ekstrak kental, dengan rendemen 10%.

### Formulasi Tablet

Kadar ekstrak campuran TKJM dalam formulasi tablet hisap yaitu 50 mg/tablet. Tablet hisap dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Variasi yang digunakan dalam pembuatan formula tablet hisap ini adalah perbedaan kadar polivinilpirolidon yaitu dengan variasi kadar 2-6%. Formulasi tablet hisap ekstrak TKJM dapat dilihat pada tabel 1.

### Pembuatan Granul dan Uji Sifat Alir Granul

Pembuatan granul dilakukan dengan mencampurkan bahan-bahan sesuai formula hingga homogen. Campuran basah di ayak dengan saringan 14 mesh dan dikeringkan di dalam oven pada suhu 40-60°C. Granul kering di ayak dengan ayakan 16 mesh. Pengujian sifat alir granul dilakukan dengan metode pengukuran sudut diam. Uji sifat alir granul dimulai dengan memasukkan 100 gr granul kering ke dalam corong yang lubang bawahnya ditutup dengan alas yang rata. Tutup bawah corong dibuka sehingga granul mengalir ke atas meja berlapis kertas grafik. Tinggi dan diameter granul yang terkumpul diukur serta dihitung sudut diamnya dengan rumus:

$$\tan \alpha = \frac{2h}{d}$$

Keterangan :

$\alpha$  = sudut istirahat, h = tinggi gundukan d = diameter gundukan

### Pengempaan Tablet Hisap

Granul yang sudah jadi ditambahkan magnesium stearat sebagai bahan pelincir kemudian dicampur menggunakan mixer pada kecepatan 50 rpm selama 2 menit. Pengempaan massa tablet menggunakan mesin tablet *single punch* dengan mengatur ukuran dan bobot massa tablet. Apabila pengaturan alat telah selesai, granul yang sudah siap kemudian dikempa dengan cara dimasukkan melalui *hopper* dan mesin pengempa tablet mulai dijalankan.

### Uji Keseragaman Bobot

Masing-masing formula diambil 20 tablet, kemudian tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian dicocokkan dengan tabel persentase penyimpangan bobot yang diizinkan

dalam Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979).

**Tabel 1** Formula Tablet Hisap Ekstrak Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe merah

Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Ekstrak kental	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Polivinilpirolidon	2%	3%	4%	5%	6%
Manitol	20%	20%	20%	20%	20%
Mint	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Mg stearat	1%	1%	1%	1%	1%
Laktosa	76,6%	75,6%	74,6%	73,6%	72,6%

Keterangan : 1 batch = 200 tablet @ tablet hisap = 500 mg

#### Uji Kekerasan

Masing-masing formula diambil 10 tablet, kemudian satu persatu tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula skala pada posisi nol, kemudian alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet pecah atau hancur. Kekerasan tersebut dinyatakan dalam kilogram. Tablet hisap mempunyai kekerasan antara 4 kg sampai 10 kg (Parrott, 1971).

#### Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula yang telah dibebaskan ditimbang, kemudian dimasukkan dalam alat *friabilator*. Alat dijalankan 4 menit atau 100 kali putaran. Tablet diambil dan dibersihkan dari partikel yang menempel pada tablet, ditimbang kembali, dihitung presentase selisih atau susut bobotnya. Berat total tablet yang diuji tidak boleh berkurang lebih dari 1% dari berat awal uji. Hasil uji dihitung dengan rumus:

$$\text{Kerapuhan Tablet} = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100\%$$

#### Waktu Larut

Tablet hisap biasanya melarut kurang dari 10 menit di dalam mulut (Banker and Anderson, 1994). Karena alat untuk menguji waktu hancur tidak dapat mewakili kondisi di dalam mulut, maka uji waktu larut dilakukan secara langsung oleh responden. Responden memasukkan tablet ke dalam mulutnya dengan tanpa mengunyahnya dan membiarkan tablet melarut dengan sendirinya hingga habis di dalam mulut. Waktu yang diperlukan untuk melarut sampai habis dicatat (Nugroho, 1995).

#### Uji Tanggap Rasa

Uji tanggap rasa dilakukan dengan teknik sampling acak (random sampling) dengan populasi heterogen sejumlah 10 responden. Setiap responden mendapatkan kesempatan yang sama untuk merasakan sampel dari formula tablet hisap. Responden memberikan penilaian terhadap kelima tablet hisap dengan kadar PVP yang berbeda dengan nilai 1 - 5 dari yang paling tidak enak hingga yang paling enak, dengan kriteria sebagai berikut: 1=paling tidak enak, 2=tidak enak, 3=cukup enak, 4=enak, 5=paling enak, kemudian menghitung rata-rata skor atau nilai masing-masing tablet (Nugroho, 1995).

#### Hasil dan Pembahasan

Tablet hisap diharapkan melarut perlahan dalam rongga mulut tanpa mengalami proses disintegrasi. Jadi ketika tablet di dalam mulut, secara perlahan akan melarut atau terkikis dengan bantuan kelenjar saliva. Dengan kontakannya tablet hisap dengan air liur, maka akan memudahkan proses penyerapan dan pelepasan zat aktif di dalam mulut. Oleh sebab itu digunakan laktosa sebagai bahan pengisi dimana bahan ini higroskopis.

Terhadap granul ekstrak TKJM dilakukan evaluasi sifat alir granul. Hasil evaluasi disajikan dalam **Tabel 2**. Evaluasi dilakukan dengan metode sudut diam, sudut diam merupakan karakteristik fluiditas yang berhubungan erat dengan kohesifitas antar partikel penyusun granul. Granul akan mengalir dengan baik apabila sudut diam yang terbentuk 30° - 40° (Banker dan Anderson, 1986). Pada tabel terlihat bahwa sudut diam yang paling kecil adalah formula V (37,2° ± 0,700) dan yang paling besar adalah formula I (39,3° ± 0,685). Akan tetapi, kelima formula masuk kedalam rentang 30° - 40° sehingga secara teori semua formula tidak akan mengalami kesulitan pada waktu proses penabletan karena granul bersifat mudah mengalir (free flowing). Berdasarkan **Tabel 2** terlihat pengaruh

kadar bahan pengikat PVP terhadap waktu alir yang dihasilkan sesuai dengan teori, yakni semakin tinggi kadar bahan pengikat PVP, maka waktu alir yang dihasilkan semakin singkat. Pada formula IV dan V diperoleh hasil waktu alir tidak lebih dari 10 detik, sedang formula I, II, dan III diperoleh hasil waktu alir lebih dari 10 detik.

Dengan demikian, hanya formula IV dan V yang memenuhi standart. Apabila waktu alir yang dihasilkan lebih dari 10 detik maka granul yang akan dicetak dapat mengalami kesulitan dalam proses penabletan dan akan menghasilkan variasi bobot tablet yang kurang baik. Dari uji statistik juga menunjukkan bahwa penambahan kadar PVP memberikan perbedaan yang bermakna terhadap sudut diam dan waktu alir granul. ( $P < 0,05$ ).

**Tabel 2** Hasil Pemeriksaan Sifat Alir Granul Tablet Tablet Hisap Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

Formula	Uji Sifat Fisik Granul			
	Waktu Alir(detik)		Sudut Diam ( $^{\circ}$ )	
	X	SD	X	SD
F I	11,8	0,718	39,3	0,685
F II	11,5	1,280	38,4	0,404
F III	11,2	0,661	38,1	1,069
F IV	10,0	0,960	38,1	0,404
F V	9,7	0,243	37,2	0,700

Keseragaman bobot (**Tabel 3**) dari tablet tergantung pada kecepatan alir granul dimana aliran granul yang baik akan memudahkan granul masuk ke dalam ruang pencetakan tablet secara cepat dan seragam sehingga akan menghasilkan tablet dengan ukuran dan dosis yang seragam juga. Dari hasil perhitungan, untuk tablet ukuran 500 mg, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-ratanya yaitu  $500 \pm 25$  mg dan tidak satupun tablet yang menyimpang bobotnya dari 10% dari bobot rata-ratanya yaitu  $500 \pm 50$  mg, sehingga semua formula mempunyai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III (1979). Tablet yang baik mempunyai CV kurang 5% (Lachman *et al*, 1989). Hasil perhitungan CV kelima formula menunjukkan besarnya kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula memenuhi persyaratan yang dipenuhi. Analisis statistik hasil evaluasi menunjukkan bahwa penambahan kadar PVP memberikan perbedaan yang bermakna terhadap bobot tablet ( $P < 0,05$ ).

Hasil pengamatan evaluasi kekerasan tablet dapat dilihat di **Tabel 4**. Formula V memiliki kekerasan dengan rentang antara 4-10 kg, sedangkan formula I, II, III, dan IV kekerasannya berada di bawah

rentang 4-10 kg. Namun, kelima formula untuk tingkat friabilitas dan waktu larut memenuhi persyaratan. Maka dapat disimpulkan bahwa semua formula memenuhi pengujian kekerasan tablet. Peningkatan kadar PVP akan meningkatkan kekerasan tablet dan meningkatkan ikatan antara senyawa dalam tablet, sehingga tablet akan semakin keras jika semakin tinggi kadar PVP-nya. Analisis statistik hasil evaluasi menunjukkan bahwa penambahan kadar PVP memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kekerasan tablet ( $P < 0,05$ ).

**Tabel 3** Ukuran Keseragaman Bobot dan Koefisien Variasi Tablet Hisap Tablet Hisap Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

Formula	Keseragaman Bobot ( $\bar{x} \pm SD$ )	Koefisien Variasi (CV)
I	$496,45 \pm 11,204$ mg	2,25 %
II	$505,75 \pm 6,189$ mg	1,22 %
III	$497,35 \pm 4,716$ mg	0,94 %
IV	$504,60 \pm 3,633$ mg	0,72 %
V	$510,65 \pm 3,528$ mg	0,69 %

**Tabel 4.** Kekerasan Tablet Hisap Tablet Hisap Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

No.	Formula	Kekerasan
1	I	$2,21 \pm 0,194$ kg
2	II	$2,47 \pm 0,398$ kg
3	III	$2,49 \pm 0,295$ kg
4	IV	$2,61 \pm 0,255$ kg
5	V	$4,04 \pm 0,468$ kg

Formula I mempunyai friabilitas sebesar  $0,164 \pm 0,008$  % dan semakin menurun searah dengan peningkatan kadar PVP hingga mencapai angka  $0,041 \pm 0,057$  % untuk formula V (**Tabel 5**). Semua formula memenuhi persyaratan friabilitas tablet hisap, yaitu hilangnya bobot tidak melebihi 1% dari massa sebelumnya. Bisa dilihat pada **Tabel 5**, bahwa semakin besar kadar PVP maka akan semakin kecil friabilitasnya. Friabilitas juga berhubungan dengan kekerasan tablet, semakin keras tablet maka semakin kecil friabilitasnya.

**Tabel 5** Friabilitas Tablet Hisap Tablet Hisap Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

No.	Formula	Friabilitas
1	I	$0,164 \pm 0,008$ %
2	II	$0,132 \pm 0,007$ %
3	III	$0,119 \pm 0,014$ %
4	IV	$0,102 \pm 0,015$ %
5	V	$0,041 \pm 0,057$ %

Berdasarkan analisis dari **Tabel 6**, menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji waktu larut tablet hisap yaitu waktu kurang dari 10 menit. Waktu larut berbanding lurus dengan kekerasan tablet hisap dan berbanding terbalik dengan friabilitasnya. Semakin tinggi kadar PVP akan meningkatkan kekerasan tablet, sehingga tablet akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk melarut. Analisis statistik hasil evaluasi menunjukkan bahwa penambahan kadar PVP memberikan perbedaan yang tidak bermakna terhadap waktu larut tablet ( $P > 0,05$ ).

**Tabel 6** Waktu Larut Tablet Hisap Ekstrak Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

No.	Formula	Waktu Larut
1	I	$3,42 \pm 0,650$ menit
2	II	$3,79 \pm 0,873$ menit
3	III	$3,91 \pm 0,820$ menit
4	IV	$4,06 \pm 0,703$ menit
5	V	$4,37 \pm 0,960$ menit

Berdasarkan **Tabel 7**, diketahui bahwa formula V dengan kadar PVP 6% merupakan formula yang paling disukai oleh responden. Hal tersebut sejalan dengan hasil uji analisis kruskal wallis yang menunjukkan bahwa formula V menempati rangking tertinggi yaitu 40,50 berbeda bermakna secara statistik dengan formula lain yang ditunjukkan oleh H hitung  $> H$  tabel ( $38,27 > 9,48773$ ) dengan derajat kebebasannya 4 dan *interval confidence* (CI) 95%. Hal tersebut menjelaskan bahwa tablet hisap formula V yang lebih diterima oleh responden.

**Tabel 7** Uji Tanggap Rasa Tablet Hisap Ekstrak Kombinasi Temulawak, Kunyit, dan Jahe Merah

No.	Formula	Skor/nilai	Rata-rata Rangking
1	I	$1,10 \pm 0,316$	6,20
2	II	$2,00 \pm 0,000$	17,00
3	III	$2,70 \pm 0,675$	26,35
4	IV	$3,60 \pm 0,699$	37,45
5	V	$3,80 \pm 0,422$	40,50

## Simpulan

Formulasi tablet hisap ekstrak kombinasi temulawak, kunyit, dan jahe merah dengan variasi kadar PVP 2-6% memenuhi syarat uji sifat fisik tablet hisap. Variasi kadar PVP secara signifikan

berpengaruh terhadap waktu alir granul, sudut diam granul, ukuran tebal tablet, keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan tablet hisap. Akan tetapi, tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu larut tablet hisap.

## Daftar Pustaka

- Agoes, G. 2006. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. 192-201, 251-263, 245-248, Penerbit ITB. Bandung.
- Anief, Moh. 2003. Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktek. 2003. Universitas Gadjah Mada Press. Yogyakarta.
- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia. Edisi III*, 7, 265, 338, 354, 591, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi 4.4-7*, 48, 53-54, 519-520, 601-604, 822, 999-1000. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. 214-216, 224-258, Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi Ke-4. Universitas Indonesia Press. Jakarta.
- Armstrong, N.A. 2005. Mannitol, in Rowe, P.C., Sheskey, P.J., Qwen, S.C. (Ed). *Handbook of Pharmaceutical Exipient*, 5<sup>th</sup>, 449, American Pharmacist Association and Pharmaceutical Press. Washington D.C. and London.
- Banker, Gilbert S., Anderson, Neil R. 1994. *Tablet*, dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J. L., *Teori dan Praktik Farmasi Industri*, 648, 690-707, 715-716. Universitas Indonesia Pres. Jakarta.
- Beinfeld, H. and Kornglod, E. 2005. Chinese Medicine and Cancer Care, *Alternative Therapies*, Vol. 9 No. 5, pp. 38-52
- Brundtland GH, *Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020*. 2003. diambil dari [www.who.int](http://www.who.int), diakses 1 Juli 2011.
- Chintana, P. 2008. Role of Curcumin in Tumor Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Naresuan University Journal*. Vol. 16 pp. 239-254.
- Cooper, J.W., Gunn, C. 1975. *Dispensing for Pharmacuetical Students*. Twelfth Ed, 10; 186 – 187. Pitman Medical Publishing Co. Ltd. London.
- Daruwala, J.B. 1975. *Chewable Tablets in Pharmaceutical Dosage Forms Tablet*, Volume I, Lieberman, H.A., dan Lachman, (editor), Marcel Dekker Inc., New York. 289-337.

- Edge, S., Kibbe, A., Kussendrager, K. 2005. Anhidraous Lactose, in Rowe, P.C., *Exipient*, 5<sup>th</sup>, 385, American Pharmacist Association and Pharmaceutical Press, Washington D.C. and London.
- Gruenwald, J. *Physician's Desk Reference for Herbal Medicine*. 3rd ed. 2004. New Jersey; Thomson PDR at Montvale.
- Kikuzaki, H. dan Nakatani, N. 1993. Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents, *Journal Food Science*, 58, 1407–1410.
- Matondang, I. 2005. *Zingiber officinale* L., 5-9, Pusat Penelitian dan Pengembangan Tumbuhan Obat UNAS.
- Mukherjee, S., Ghosh U., Bhattacharyya N.P., Bhattacharya R.K., Dey S., Roy M. 2007. Curcumin-induced Apoptosis in Human Leukemia Cell HL-60 is Associated With Inhibition of Telomerase Activity, *Molecular Cell Biochemistry*, Vol. 297 pp. 31–9.
- NRPL Standardized Extract. 2010. *Zingiber officinale*.
- Nugroho, A.K. 1995. Sifat Fisik dan Stabilitas Tablet Kunyah Asetosal dengan Bahan Pengisi Kombinasi Manitol Laktosa, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Parrott, E.L. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3<sup>rd</sup> Ed, Burgers Publishing Company, Minneapolis.
- Ravindran, P.N. and Babu, K.N. 2005. *Ginger The Genus Zingiber*, CRC Press. New York.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, Paul J. Weller. 2003. *Handbook of* Sheskey, P.J., Qwen, S.C. (Ed). *Handbook of Pharmaceutical Pharmaceutical Excipient*. Pharmaceutical Express and American Pharmaceutical Association. Washington.
- Shukla, Y. dan Singh, M. 2007. Cancer Preventive Properties of Ginger : a Brief Review, *Journal Food Chem Toxicol*, 45, 5, 683-690.
- Singh, S. and Aggarwal B.B. 2010. Activation of Transcription Factor NF-Kappa B Suppressed by Curcumin, *Journal Biology Chemistry*, 270:24995–25000.
- Suzanna, M. Zick., Zora D., Mack T.R., Amie J. L., Daniel P.N., Sara A., Meihua R.F., and Dean E.B. 2008. Pharmacokinetics of 6-Gingerol, 8-Gingerol, 10-Gingerol, and 6-Shogaol and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 17 pp.1930-1936.
- Voight, Rudolf. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi, Edisi Ke-5, 171-173, 219-226, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta.
- Zakaria, F.R. dan Rajab, T.M. 1999. Pengaruh Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) terhadap Produksi Radikal Bebas Makrofag Mencit sebagai Indikator Immunostimulan secara In Vitro, dalam *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Pangan Persatuan Ahli Pangan Indonesia (PATPI)*, 707–716.